

神経幹細胞・ヒトiPS細胞の分化制御機構の解明

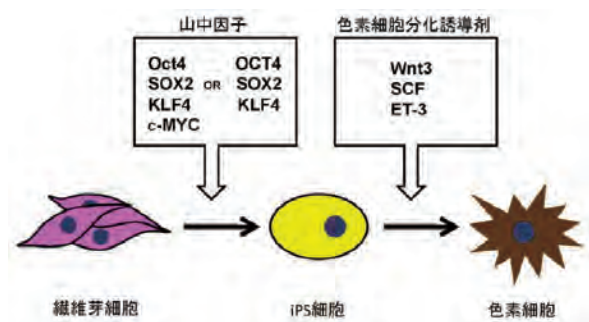
GCOEプログラム開始と時を同じくして、ヒトiPS細胞の研究を開始しました。研究当初は、ヒトiPS細胞から人工メラノマ幹細胞を作製することを目指しました。その研究過程において、ヒトiPS細胞から神経堤細胞や色素細胞を誘導することに成功しました。色素細胞をヒト疾患治療(たとえば尋常性白斑)に利用することも可能ですが、現在注力しているのはヒトiPS細胞からの神経堤細胞の誘導法の確立です。種々の神経堤症の発症メカニズムや治療法を確立するために、神経堤症患者皮膚からiPS細胞技術を利用することにより神経堤細胞を誘導し、試験管のなかで疾患を再現しようとする試みです。当該研究は、現在も精力的に継続されており、本プログラム終了後に成果があがるものと期待されます。また、本研究プログラムのサポートを受け、神経幹細胞増殖因子としてMIFという因子の同定に新たに成功できました。ケモカインと知られているMIFが種々の幹細胞で機能していることも、どんどん明らかとなってきており、今後の幹細胞分野でのMIFの精緻な機能解明が待たれます。また、KVPC(慶應ベクタープロセッシングセンター)の運営管理に携わり、眼科グループによる角膜上皮幹細胞由来角膜上皮



大多茂樹

GCOE PD →
GCOE 講師(慶應義塾大学総合医科学研究センター特任講師)

シートの臨床試験の成功にも貢献できたことは、貴重な経験となりました。今後、本塾での幹細胞由来細胞治療製剤製造の基礎を築けたものと考えます。以上、幹細胞研究分野においてこのような発展性のある成果を達成できたことを御報告いたします。



代表論文

Generation of human melanocytes from induced pluripotent stem cells. Ohta S, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Kuwahara R, Ohshima M, Amagai M, Matsuzaki Y, Yamanaka S, Okano H, Kawakami Y. PLoS One. 2011 Jan 13;6(1):e16182.

毛嚢による皮膚樹状細胞の制御

生体最外層のバリアである皮膚における免疫の理解は腸と比較すると大幅な遅れを取っている。ワクチンの経皮接種が最も効果的であること、角質バリアの破綻はダニや食物抗原への感作を来し、喘息の発症につながるなどから、経皮免疫は全身免疫に影響する免疫応答の最前線であると言える。皮膚は血中を凌駕する数の白血球を有するが、それらを制御する免疫機構はほとんど明らかにされていない。樹状細胞は免疫の中心的役割を担い、ランゲルハンス細胞(LC)は全身の表皮で密なネットワークを形成する樹状細胞である。LCの起源および表皮への動員機構はほとんど不明であった。

我々はLC前駆細胞(pre-LC)を可視化し、pre-LCが骨髄の単球サブセットに由来することを明らかにした。Pre-LCは外的刺激に応じてケモカイン受容体CCR2とCCR6依存性に毛嚢を経由して表皮へと動員する一方(図A)、CCR8の欠損はLCの動員を促進した。毛嚢間表皮と毛嚢のケラチノサイトを5つのサブセットに分け、遺伝子発現解析を行ったところ、毛嚢漏斗部と峽部はそれぞれCCR20(CCR6リガンド)とCCL2(CCR2)リガンドを特異的に発現しており、これらの部位がpre-LCを動員していることが明らかになった。毛隆起部は毛嚢およびメラノサイト幹細胞を育む重要な部位である。我々は毛隆起部基底層上層には脂質メディエーターであるS1P1を発現する細胞集団が存在することを見だし、この新規細胞サブセットはCCR8のリガンドであるCCL8を特異的に発現していた。このことから、漏斗部・峽部が樹状細胞を強く動員する一方、毛隆起部S1P1陽性細胞は樹状細胞の過剰な浸潤から幹細胞領域を守るためにCCL8を産生していると考えた(図B)。無毛皮膚にpre-LCは浸潤することができず、皮膚における樹状細胞のトラフィックの制御に毛嚢が中心的な役割を果たしていることが解った。

本研究は皮膚における炎症初期の白血球トラフィックに新たな概念をもたらすもので、ヒトでもその機構は保存されているようである。毛嚢免疫をさらに発展させることで、今後アトピー性皮膚炎や乾癬における炎症をコントロールする新たな治療戦略の基盤を形成したい。



永尾圭介

GCOE PD →
慶應義塾大学医学部皮膚科学教室・専任講師

代表論文

Nagao K, Amagai M et al. Stress-induced production of chemokines by hair follicles regulates the trafficking of dendritic cells in skin. Nature Immunology. 13 (8) 744-752, 2012